UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1955 — N° 259

# A propos d'un cas de perforation duodénale chez un enfant au cours d'un traitement à la Cortisone

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 21 Décembre 1955

par

Antoine, Laurent, Hyacinthe ROLLAND

*Né le 26 Septembre 1930 à CORTÉ (Corse)*

Élève de l'École Principale du Service de Santé de la Marine et de la France d'Outre-Mer

Examinateurs de la Thèse

| | | |
|---|---|---|
| MM. | POUYANNE, professeur | *Président* |
| | FONTAN, professeur | *Juges* |
| | VERGER, agrégé | |
| | LENG-LÉVY, agrégé | |

BORDEAUX
IMPRIMERIE SAMMARCELLI FRÈRES
80 bis, Cours de l'Argonne

1955

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1955 — N° 259

# A propos d'un cas de perforation duodénale chez un enfant au cours d'un traitement à la Cortisone

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 21 Décembre 1955

par

Antoine, Laurent, Hyacinthe ROLLAND

*Né le 26 Septembre 1930 à CORTÉ (Corse)*

Élève de l'École Principale du Service de Santé de la Marine et de la France d'Outre-Mer

Examinateurs de la Thèse :

MM. POUYANNE, professeur — *Président*
FONTAN, professeur
VERGER, agrégé — *Juges*
LENG-LÉVY, agrégé

BORDEAUX
IMPRIMERIE SAMMARCELLI FRÈRES
80 bis, Cours de l'Argonne

1955

# FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

**DOYENS HONORAIRES** : MM. DUPÉRIÉ, CHELLE, PORTMANN
**DOYEN** : M. SIGALAS. — **ASSESSEUR** : M. TAYEAU

## PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, CHARRIER, DUBREUIL, CRUCHET, PERRENS

## PROFESSEURS :

| | MM. |
|---|---|
| Clinique médicale | N. |
| | BROUSTET |
| Clinique chirurgicale | PAPIN |
| | MASSÉ |
| Clinique d'accouchements | M. RIVIÈRE |
| Clinique gynécologique | MAGENDIE |
| Anatomie pathologique et microscopie clinique | DE GRAILLY |
| Anatomie | DUFOUR |
| Anatomie générale et histologie | MAYER |
| Hygiène et Clinique de la tuberculose | PIECHAUD |
| Médecine légale et médecine du travail | DERVILLÉE |
| Electroradiologie et clinique d'électricité médicale | REBOUL |
| Chimie | MESNARD |
| Matière médicale | J. GOLSE |
| Pharmacie | VITTE |
| Physiologie | FABRE |
| Clinique médicale des maladies des enfants | FONTAN |

| | MM. |
|---|---|
| Zoologie et parasitologie | SIGALAS |
| Pathologie générale et expérimentale | SARIC |
| Clinique ophtalmologique | N. |
| Clinique chirurgicale infantile et orthopédie | POUYANNE |
| Clinique médicale et des maladies infectieuses | AUBERTIN |
| Chimie biologique et médicale | TAYEAU |
| Physique médicale et pharmaceutique | PIFFAULT |
| Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques | BONNIN |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques | JOULIA |
| Clinique des maladies des voies urinaires | BARGET |
| Clinique des maladies nerveuses et mentales | DELMAS-MARSALET |
| Clinique d'oto-rhino-laryngologie | G. PORTMANN |
| Toxicologie et hygiène appliquée | CASTAGNOU |
| Clinique odonto-stomatologique | DUBECQ |
| Botanique et cryptogamie | GIRARD |
| Thérapeutique | F.-J. TRAISSAC |
| Hydrologie thérapeutique et climatologie | DUBARRY |

## PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL :

M. BLANQUET (Section Pharmacie)

## PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. MAHON (Obstétrique), PAUTRIZEL (Parasitologie), Mlle ROUGIER (Physiologie), M. MOUSTARDIER (Bactériologie)

## MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

| | MM. |
|---|---|
| Anatomie pathologique | LÉGER |
| Anatomie | RIGAUD |
| | CABANIE |
| Biochimie médicale | NEUZIL |
| Pathologie expérimentale | FAURE |
| Physique médicale | DUHAMEL |

| | MM. |
|---|---|
| Pharmacie (1re Section) | R. GOLSE |
| | ROMAIN |
| Pharmacie (2e Section) | MASQUELIER |
| | QUILICHINI |
| Pharmacie (3e Section) | CAZAUX |

## CHARGE DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ :

M. STOLL (Histologie)

## AGRÉGÉS EN EXERCICE :

| | MM. |
|---|---|
| Médecine générale | BERGOUIGNAN |
| | LENG-LÉVY |
| | MORETTI |
| | LAVIGNOLLE |
| | MARTIN-DUPONT |
| | DAVID-CHAUSSE |
| | J. RIVIÈRE |
| Chirurgie générale | LAUMONIER |
| | CHAVANNAZ |
| | VILLAR |
| | TINGAUD |
| | DEPAULIS |
| | DARMAILLACQ |

| | MM. |
|---|---|
| Obstétrique | CHASTRUSSE |
| | FAUGÈRE |
| Ophtalmologie | BESSIÈRE |
| | CORCELLE |
| Oto-rhino-laryngologie | DESPONS |
| | M. PORTMANN |
| Dermatologie et shyphiligraphie | LE COULANT |
| Pédiatrie et puériculture | VERGER |
| Médecine légale et médecine du travail | L'ÉPÉE |
| Electro-radiologie | LACHAPÈLE |
| Odonto-stomatologie | BENOIT |
| Urologie | LANGE |
| Neurologie et psychiatrie | BLANC |
| Pneumo-phtisiologie | FREOUR |

## COURS COMPLÉMENTAIRES :

| | MM. |
|---|---|
| Médecine opératoire | LAUMONIER |
| Accouchements | CHASTRUSSE |
| | FAUGÈRE |
| Puériculture | VERGER |
| | PÉRY |
| Législation pharmaceutique | COUSTOU |
| Cryptogamie | LAUBIE |
| Obstétricie sociale | MAHON |
| Organographie et physiologie végétale | TEMPÈRE |
| Chimie biologique analytique | MARQUEVIELLE |
| Chimie analytique | BABIN |
| Pathologie chirurgicale | VILLAR |
| | CHAVANNAZ |
| | TINGAUD |
| | LAPORTE |
| | DARMAILLACQ |

| | MM. |
|---|---|
| Zoologie pharmaceutique | BAILENGER |
| Physiologie | BENELLI |
| Toxicologie et Hygiène | Mlle LARCEBAU |
| Phytopharmacie | CORTESI |
| Droit médical international | AUBY |
| Médecine légale | L'ÉPÉE |
| Séméiologie médicale | LAVIGNOLLE |
| Séméiologie chirurgicale | DEPAULIS |
| Embryologie | STOLL |
| Pathologie médicale | BERGOUIGNAN |
| | LENG-LÉVY |
| | MORETTI |
| | DAVID-CHAUSSE |
| | RIVIÈRE |
| | MARTIN-DUPONT |

Le Secrétaire principal de la Faculté : GAYRAUD

Par délibération du 5 Août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MES PARENTS

---

A MES AMIS

---

A MES CAMARADES DE L'ECOLE DE SANTE NAVALE

---

A Monsieur le Médecin Général de 1re Classe TABET

*Directeur de l'Ecole principale du Service de Santé*
*de la Marine et de la France d'Outre-Mer,*
*Spécialiste des Hôpitaux Maritimes*
*Commandeur de la Légion d'Honneur,*
*Commandeur de l'Ordre de la Santé Publique*
*Officier du Mérite Maritime*

---

A Monsieur le Médecin en Chef de 1re Classe de la Marine CONSTANS

*Sous-Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé*
*de la Marine et de la France d'Outre-Mer,*
*Spécialiste des Hôpitaux Maritimes*
*Officier de la Légion d'Honneur*
*Croix de Guerre 1939-1945*

---

## A NOS JUGES :

A Monsieur le Docteur J. LENG-LEVY

*Agrégé de Médecine Générale,*
*Médecin des Hôpitaux,*
*Chevalier de la Légion d'honneur,*
*Croix de guerre,*
*Officier de l'Ordre de la Libération,*
*King's Medal for Courage in the cause of Freedom,*
*Officier d'Académie,*

---

A Monsieur le Docteur P. VERGER

*Agrégé de Puériculture,*
*Médecin des Hôpitaux,*
*Officier d'Académie,*

---

A Monsieur le Professeur FONTAN

*Professeur de Clinique Médicale des Maladies des Enfants,*
*Médecin des Hôpitaux,*
*Chevalier de la Légion d'honneur,*
*Officier de l'Instruction Publique,*
*Commandeur du Nicham El Iftikhar,*

---

## A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR Louis POUYANNE

*Professeur de Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédique,*
*Chirurgien des Hôpitaux,*
*Officier d'Académie,*

Qui nous a fait le très grand honneur
d'accepter de présider notre thèse.
Toute notre respectueuse gratitude.

# INTRODUCTION

Le 20 septembre 1948, on injectait pour la première fois à une femme de 29 ans atteinte de polyarthrite chronique évolutive, 100 milligrammes de composé E. de Kendall, la 17 hydroxy-11-déhydro-cortico-stérone, encore appelée cortisone, et bientôt la cortisone et l'hormone adréno-corticotrophine hypophysaire ou A.C.T.H. qui excite directement la sécrétion de l'hormone corticale, voyaient leurs indications s'étendre bien au-delà des maladies du tissu collagène qu'elles avaient d'abord permis de grouper, depuis le rhumatisme articulaire aigu jusqu'aux maladies allergiques. Mais si la cortisone et l'A.C.T.H. constituent aujourd'hui une thérapeutique, dont nous n'avons pas encore épuisé toutes les ressources, il faut dire aussi qu'on commence seulement à connaître assez exactement ses dangers et ses limites.

Nous énumérons pour mémoire les accidents de l'hormonothérapie corticale (De Gennes).

1° Les signes d'hypercorticisme.

2° La perturbation du métabolisme des sels : rétention du sodium (œdème, hypertension artérielle, insuffisance ventriculaire gauche), déperdition du potassium.

3° Perturbation du métabolisme des glucides : effet diabétogène; perturbation du métabolisme des protides : catabolisme augmenté (perte de poids); perturbation du métabolisme des lipides : anabolisme exagéré (obésité tronculaire).

4° Effet anti-inflammatoire par blocage des réactions anti-inflammatoires humorale et tissulaire. La cortisone peut aggraver l'évolution de maladies infectieuses préexistantes. Elle peut provoquer des abcès aux points d'injection.

5° Accidents thrombo-emboliques avec test de résistance à l'héparine modifié dans le sens de l'hypercoagulabilité.

6° Accidents de choc par l'A.C.T.H. On y supplée en préparant ces sujets par les antihistaminiques.

7° Troubles psychiques : dans 75 % des cas, la cortisone et l'A.C.T.H. provoquent une excitation psychique, accompagnée d'euphorie, et dans 5 à 10 % des cas, des psychoses.

8° Atrophie corticosurrénale après une cure forte. Il existe alors une période postcortisonique au cours de laquelle le malade est aussi incapable de réagir à un stress qu'un addisonien.

9° Les accidents digestifs : ils ont été particulièrement étudiés par Gray et ses collaborateurs aux U.S.A., par Siguier en France.

Nous les énumérons rapidement ici :

**a**) Ce sont parfois de simples troubles dyspeptiques : gastralgies, brûlures, nausées.

**b**) Chez des ulcéreux anciens, latents ou négligés, l'A.C.T.H. ou la cortisone réactivent ou aggravent les lésions, elles peuvent même parfois créer, semble-t-il, des ulcères chez des sujets auparavant indemnes, et cet effet se traduira (Siguier) par des poussées douloureuses épigastriques, des poussées ulcéreuse typiques, des hémorragies digestives.

**c**) Enfin, l'A.C.T.H. ou la cortisone peuvent déclencher ainsi des perforations et des péritonites.

Il nous faut ici insister sur un fait qui semble présenter beaucoup d'intérêt : la phénylbutazone, qui s'adresse souvent aux sujets présentant le même terrain que les sujets traités par l'A.C.T.H. ou la cortisone et qu'on associe parfois à l'hormonothérapie, déclenche des accidents cliniques digestifs qui revêtent à peu près exactement la même allure (Siguier, Zara, Perles, etc...), et devant cette similitude d'effets on voulut invoquer le même mécanisme physiopathologique (l'hypersécrétion chlorhydropeptique).

Il semble cependant actuellement, après les travaux de Kunzell sur le rat, qu'il n'en soit pas ainsi.

Nous éliminerons de notre travail les perforations du grêle, les perforations au cours des colites ulcéreuses et les péritonites au cours des traitements à la cortisone ou à l'A.C.T.H.

Dans les perforations autres que les perforations duodénales, qu'il nous suffise de dire que le rôle de l'hormonothérapie est moins prouvé et que les tableaux cliniques sont souvent sournois.

Notre travail consistera à résumer les travaux antérieurs sur les perforations gastroduodénales sous cortisone et A.C.T.H. chez l'adulte. De plus, MM. les Professeurs Pouyanne, Fontan, Verger, et leurs assistants, MM. Pery et Chabot ont bien voulu nous communiquer une observation d'un malade de 10 ans qui a présenté à l'Hôpital des Enfants de Bordeaux une perforation duodénale. Cette observation nous permettra de faire quelques commentaires sur la question des perforations gastroduodénales chez l'enfant après hormonothérapie.

Ainsi, dans une première partie, nous tenterons une étude générale des perforations gastroduodénales chez l'adulte, et dans une deuxième partie, nous présenterons l'observation d'une perforation duodénale chez un enfant de 10 ans.

## ETUDE GENERALE DES PERFORATIONS GASTRODUODENALES

### APRES CORTISONE ET A.C.T.H.

### FREQUENCE

Les opinions des différents auteurs sont fort contradictoires au sujet de la fréquence des complications digestives après l'hormonothérapie par la cortisone ou l'A.C.T.H. Ainsi Albeaux, Fanet, Lechelle, ne signalent pas d'accidents digestifs, même chez des ulcéreux avérés.

Par contre Habsted a observé sur 360 cas traités par l'hormonothérapie surrénalienne :

11 ulcérés prouvés radiologiquement parmi lesquels dans 7 cas on n'avait pu mettre en évidence d'antécédents ulcéreux.

Or, un caractère bien établi de ces ulcérations aggravées ou créées par la cortisone ou l'A.C.T.H. semble être la fréquence des complications à type de perforations ou d'hémorragies. Levrat, Brette et Rachard notent dans un groupe de 19 ulcérés duodénaux 4 hémorragies et 9 perforations.

Quoiqu'il en soit, le nombre des observations de perforations gastroduodénales consécutives à l'emploi de la cortisone ou de l'A.C.T.H., qui ont pu parvenir à notre connaissance dépasse largement la vingtaine. Et ce chiffre est bien peu élevé en comparaison du nombre de malades qui ont pu bénéficier de la thérapeutique hormonale par la cortisone ou l'A.C.T.H. Mais d'autre part ces accidents sont si graves que de l'avis des auteurs, en particulier des rhumatologues, qui ont une grosse expérience de ces traitements, ils ne doivent en aucun cas être négligés et même constituer la hantise du médecin traitant.

## RESPONSABILITE DE L'HORMONOTHERAPIE DANS LE DETERMINISME DES PERFORATIONS GASTRODUODENALES

Il nous faut donner ici l'opinion de certains auteurs (Levrat, Brette, Richard) qui sont encore réticents et qui regrettent que le facteur de prédisposition personnel ou familial n'ait pas été suffisamment recherché dans les observations parues. Ces mêmes auteurs d'ailleurs, reconnaissent que les études physiopathologiques et le nombre d'accidents graves survenus chez l'homme ne laissent cependant aucun doute sur le rôle de la cortisone et de l'A.C.T.H. Nous renvoyons donc aux chapitres traitant de la pathogénie et de la clinique de ces perforations. Il nous suffira de dire ici sous quelles modalités d'emploi ces deux médications provoquent ces accidents digestifs très graves.

1° L'administration d'A.C.T.H. seule, de cortisone seule, ou l'association de la cortisone et de l'A.C.T.H. peuvent être incriminées. Sur 18 cas, nous remarquons l'emploi :

— de l'A.C.T.H. seule dans 8 cas,
— de la cortisone seule dans 7 cas,
— de l'association cortisone + A.C.T.H. dans 3 cas.

2° **Les doses.** — Pour l'A.C.T.H., elles varient de 75 à 120 mmg. Dans une observation de Gray, Spiro, Benson et Reifenstein, les doses utilisées n'ont pas dépassé 40 mmg. Mais dans ces cas l'accident survint tardivement (en règle générale, l'accident survient du septième au quatorzième jour).

- Pour la cortisone les doses employées varièrent de 100 à 300 mmg/jour.

Les doses n'influent pas tellement sur la date de la perforation puisqu'elle se produit à la quinzième semaine dans

une observation de Perles où les doses furent faibles (100 mmg/jour pendant les premières semaines et 75 mmg dans les deux dernières) et que, par contre, elle survient dès le douzième jour dans une observation de Grief, Buchloz, alors que les doses ne furent que de 300 mmg par voie I.M. pendant 6 jours et de 100 mmg pendant 5 jours per os.

3° **La voie d'absorption.** — Elle a peu d'importance.

Les accidents se voient avec l'A.C.T.H. I.V. ou I.M. et la cortisone par voie I.M. ou per os.

Perles signale que l'A.C.T.H. par voie intraveineuse semble particulièrement dangereuse.

## ANATOMIE PATHOLOGIQUE

1° **Siège.** — Les perforations duodénales sont beaucoup plus fréquentes que les perforations gastriques.

Dans 16 observations groupées par Michel Sakka, nous notons 3 perforations gastriques, 13 perforations duodénales.

Au niveau de l'estomac : La perforation siège soit sur la face antérieure de la petite courbure, soit sur la face antérieure de l'antre.

Au niveau du duodénum : Les perforations siègent toujours comme il est classique, sur la face antérieure de la première portion du duodénum.

2° **Nombre.** — Unique ou multiples, elles semblent d'autant plus nombreuses qu'on a laissé évoluer la maladie, ainsi nous remarquons :

— 2 perforations duodénales chez un malade de Gray autopsié ;

— 2 perforations duodénales plus 2 perforations jéjunales chez un malade de de Gennes autopsié ;

et dans un cas de Gray, Benson et Riefenstein, qui s'est aussi terminé par un décès, une perforation duodénale accompagnée d'hémorragies en nappe de la muqueuse gastrique et de zones hémorragiques nécrotiques de la muqueuse duodénale et de l'extrémité distale de l'iléon.

3° **Dimensions.** — Variable : de quelques millimètres dans une observation de Bonnet, à 4 cm dans une observation de Beck.

4° **Forme.** — Orifice en général taillé à l'emporte-pièce.

5° **Autres caractères.** — En général, la perforation est

souple, régulière, en tissus non infiltrés, et Bonnet chez un malade présentant une perforation gastrique insiste sur ces caractères : « Il y a là un aspect particulier et qui fait que la perforation ressemblait absolument à celle qu'aurait déterminé un appareil de poinçonnage à billets dans un tissu gastrique normal. »

L'exudat fibrineux n'est pas important. Lubin, chez un malade opéré cinq jours après le début des signes, compare l'efficacité de fermeture de l'exudat fibrineux au devant de la perforation à celle d'un morceau de gaze sous un robinet.

6° **L'aspect microscopique** des lésions n'a pas été suffisamment étudié, pour que nous puissions en faire la description.

## PATHOGENIE

Le rôle de la corticosurrénale est bien mis en évidence par une observation de Campbell où l'on voit un carcinome fonctionnel de la corticosurrénale se compliquer d'ulcère gastrique perforé. Nous citerons simplement à titre d'indication bibliographique, les travaux de Sandweiss, Saltz, Stein, Philipps, Zubiran, Kark et Dragstedt sur l'animal. Par contre, nous insisterons sur les recherches de Lancaster (1948), Seymour Gray, Benson, Reifenstein Spiro (1950-1951) sur l'homme essentiellement, qui ont sans doute permis de découvrir par quel mécanisme l'hormonothérapie pouvait déclencher des accidents digestifs graves.

Voici les conclusions de ces auteurs :

**a**) L'injection de cortisone ou d'A.C.T.H. par voie intramusculaire aux doses de 100 à 160 mmg par jour entraîne chez le sujet normal :

— Une augmentation de la sécrétion gastrique de base en acide chlorhydrique traduite par :
  — Une diminution du pH gastrique,
  — Une augmentation du taux de l'acidité totale calculée en unités.

  Une augmentation de la quantité de HCl calculée en mmg/heure,

  - Une augmentation de la sécrétion de Pepsine.

Cette augmentation des taux de l'acidité gastrique et de l'activité peptique atteint 200 % par rapport au sujet normal et correspond aux taux des ulcéreux.

**b**) Chez les sujets porteurs d'ulcus et chez les anciens ulcéreux l'injection d'A.C.T.H. à doses moindres provoque égale-

ment une augmentation de l'acidité gastrique et de l'activité peptique de l'ordre de 600 % par rapport au sujet normal.

**c**) Le taux d'uropepsine, produit d'élimination par le rein du pepsinogène, augmente parallèlement à l'activité peptique de l'estomac.

**d**) La sécrétion maximum d'acide chlorhydrique et de pepsine est observée du septième et quatorzième jour de la corticothérapie. Celà concorde avec le délai habituel qui est nécessaire à la cortisone ou à l'A.C.T.H. pour réactiver ou compliquer de perforations ou d'hémorragies les ulcères gastro-duodénaux.

Pour saisir l'importance de ces faits, il faut les rapprocher des observations nombreuses de perforations d'ulcères anciens ou d'ulcères perforés d'emblée au cours des traitements à la cortisone. Et ces résultats solidement établis dans la question qui nous occupe ont un intérêt pratique certain et un intérêt doctrinal plus lointain.

### 1° Intérêt pratique.

On connaît les produits de sécrétion gastrique (HCl et la pepsine) et le produit d'excrétion urinaire (uro-pepsine), par lesquels se manifeste l'action néfaste de la corticothérapie sur la paroi gastrique ou duodénale.

Nous possédons un test biochimique facile pour suivre l'évolutivité des ulcérations au cours des traitements par la cortisone ou l'A.C.T.H. Ce test : Le taux de l'uropepsine paraît avoir été bien mis au point par les auteurs américains. Il nous faut cependant, ici, signaler les recherches très récentes (1955) d'Hirschowitz. D'après cet auteur :

« Le taux d'uropepsine peut être très trompeur lorsqu'il est interprété comme il l'est souvent fait, comme un témoin de la sécrétion gastrique de pepsine chez les personnes qui reçoivent de l'A.C.T.H. »

### 2° **Intérêt doctrinal.**

Ces recherches ont permis de mettre en évidence deux points importants de la physiologie de l'estomac.

**La cellule principale de l'estomac a deux fonctions :**

Une exocrine : la sécrétion de pepsine.

Une endocrine : qu'on mesure par la présence d'uropepsine dans les urines.

La pepsinogène est à la fois le précurseur de la pepsine et de l'uropepsine.

— **Les glandes gastriques répondent aux hormones surrénales.**

En effet, les effets de l'A.C.T.H. sur la sécrétion gastrique ne se manifestent qu'à deux conditions :

1° Il faut une corticosurrénale qui fonctionne bien : En effet les insuffisants surrénaux n'excrètent pas d'uropepsine car ils ne répondent pas à la stimulation par l'A.C.T.H.

2° Il faut une glande gastrique intacte.

La preuve est donnée par la disparition de l'uropepsine chez l'homme atteint d'anémie pernicieuse ou d'atrophie de la muqueuse gastrique.

Ainsi, grâce à Gray et à ses collaborateurs, nous nous faisons une idée très précise de la pathogénie des accidents : **essentiellement,** sécrétion exagérée de pepsine et hyperchlorhydrie sous l'influence de la cortisone injectée dans l'organisme ou de la cortisone hypersécrétée par la corticosurrénale après administration d'A.C.T.H.

**Accessoirement** peuvent intervenir :

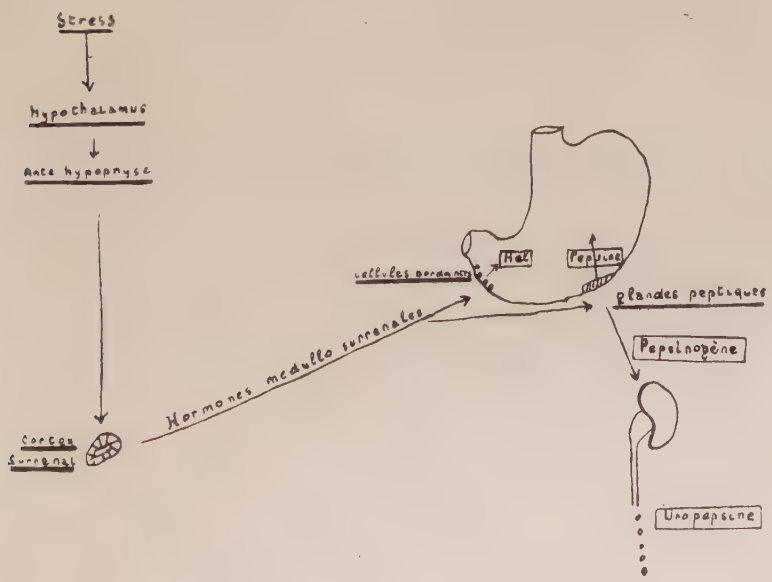
— Un facteur **trophique** ainsi que le suggère Siguier, qui estime que sans ce nouveau facteur on comprendrait mal les perforations survenant au cours des rectocolites hémorragiques traitées par la cortisone ou l'A.C.T.H

— Les actions anti-inflammatoires et lysantes de la cortisone sur lesquelles nous reviendrons.

Et ainsi, Levret, Brette, Richard, placent en bon rang

dans les ulcères gastro-duodénaux d'étiologie connue chez l'homme les ulcères par la cortisone ou l'A.C.T.H.

De plus, Seymour J. Gray suggère d'expliquer les ulcères gastroduodénaux déclenchés par les émotions ou les stress généraux par une perturbation hypothalamique qui atteindrait la paroi gastrique par la voie pituitosurrénalienne. Ainsi l'étude des ulcérations gastroduodénales après injection de cortisone ou d'A.C.T.H. a sans doute permis de découvrir le relais endocrinien des ulcérations dues à l'altération du système nerveux central. Ces conclusions sont résumées dans le schéma de Seymour-J. Gray que nous reproduisons ci-contre.



## LES ANTECEDENTS DIGESTIFS DANS LES PERFORATIONS GASTRIQUES OU DUODENALES APRES CORTICOTHERAPIE

Sakka en reprenant toutes les observations de perforations gastroduodénales après hormonothérapie, trouve des antécédents 7 fois sur 13 cas où ils furent recherchés. De Gennes rapporte d'autre part un cas sans antécédents.

On a observé des perforations gastroduodénales :

1° Chez des ulcéreux anciens non guéris.

2° Chez des vieux ulcéreux guéris.

Particulièrement intéressante est l'observation du Brésilien de Siguier. Ce malade avait présenté un ulcère duodénal qui était resté silencieux pendant onze ans.

A la veille du traitement hormonal, des clichés gastro-duodénaux sont pratiqués et ne montrent aucune lésion. Dix-huit jours après l'instauration du traitement, poussée d'allure ulcéreuse avec hémorragies digestives. Présence de signes radiologiques d'ulcus. On arrête le traitement, puis on fait une deuxième cure, enfin une troisième qui conduit le malade à la mort par perforation.

De même, un malade de Kirtsner-Klotz Palmer fit une perforation gastrique alors qu'avant le traitement, il ne présentait plus ni signes cliniques, ni signes radiologiques d'ulcère.

3° Chez des malades ayant présenté des antécédents dyspeptiques banaux, comme un malade de Gray qui mourut, fait assez particulier, quinze jours après l'interruption de l'A.C.T.H., vingt jours après l'apparition de la douleur abdominale.

4° Chez des malades indemnes de toute affection digestive

dans un cas sur deux en moyenne. Des études radiographiques systématiques avant hormonothérapie ne semblent pas avoir été pratiquées par les auteurs américains. Cependant, une étude presque expérimentale a été faite par Gray sur un malade de 29 ans :

— Une première cure d'A.C.T.H. déclenche des nausées et des vomissements. A la radio, on note une gastrite antrale mais pas de niche ulcéreuse.

— Une deuxième cure provoque encore des nausées et des vomissements.

— Après une troisième cure, syndrome clinique d'ulcère avec brûlures épigastriques. Les clichés sont négatifs.

— Une quatrième cure déclenche une hématemèse massive, un syndrome abdominal aigu et la mort dans le choc et l'anurie.

L'autopsie montre des hémorragies diffuses dans la muqueuse gastrique, des zones hémorragiques et nécrotiques friables dans les muqueuses duodénale et iléale et une perforation duodénale.

Si nous rapprochons ces observations des travaux de Gray, Spiro, Reifenstein, Beuston, sur les taux d'HCl gastrique et d'uropepsine chez les sujets normaux et les ulcéreux traités par l'hormonothérapie, nous pouvons conclure semble-t-il que :

— L'A.C.T.H. et la cortisone aggravent les ulcères en évolution,

— Réactivent les ulcères latents,

— Semblent créer une ulcération et ensuite l'aggraver.

Ceci nous conduit à deux points importants :

1° Chez un malade ayant présenté des accidents gastriques, il faut instituer le traitement hormonal avec une grande prudence, au besoin l'interdire : les risques de perforations et d'hémorragies sont trop grands.

2° Il faut de même soupçonner et surveiller les signes de perforation, chez un malade soumis au traitement, même en l'absence d'antécédents digestifs.

## DATE DE LA PERFORATION

La date de la perforation après le début du traitement est assez variable. Mais en rassemblant les observations publiées et en les comparant aux travaux de Gray sur le chimisme gastrique nous pouvons cependant tirer des notions assez précises.

Sakka, sur 14 cas, fait les constatations suivantes :

Perforation la plus rapprochée : cinquième jour du traitement;

Perforation la plus éloignée : quinzième semaine du traitement.

De Gennes, chez un malade, parle même de six mois de traitement à la cortisone et à l'A.C.T.H. avant d'en arriver à l'exitus soudain par perforations duodénales et jéjunales. Sakka estime que les dates de perforations sont plus rapprochées avec l'A.C.T.H. (du septième au quatorzième jour), plus éloignée avec la cortisone (du douzième au seizième jour).

De plus, Gray, Spiro et leurs collaborateurs, ont montré, que l'accroissement sous l'influence de l'A.C.T.H., de l'acidité libre gastrique, de la sécrétion de pepsine et de l'excrétion urinaire de celle-ci ou uropepsine, atteignait son maximum au septième jour, jamais avant. Sauf dans un cas où il fallut attendre le vingt et unième jour, l'effet de l'A.C.T.H. sur les dosages gastriques et urinaires fut maximum entre le septième et le quatorzième jour.

Ainsi, dans ce chapitre comme dans beaucoup d'autres au cours de cette étude, nous voyons l'étude biochimique des sécrétions gastriques sous l'effet de l'A.C.T.H. et la cortisone

cadrer avec les constatations cliniques. Et celà engagerait d'autant plus désormais à pratiquer ces dosages, en particulier le dosage de l'uropepsine, pour permettre au médecin traitant d'arrêter le traitement dès que cet accroissement deviendrait trop important et permettrait de présager presque à coup sûr perforations et hémorragies.

## SIGNES CLINIQUES

Nous allons maintenant envisager les signes cliniques des perforations gastriques ou duodénales sous traitement à la cortisone ou à l'A.C.T.H. Nous baserons cette étude clinique sur les observations étrangères (Kirtsner, Klotz-Palmer, Smith, Gray, Grief) et françaises (Perles, Siguier, Bonnet), qui ont été magistralement exposées et critiquées dans le travail de Sakka.

Les remarques qui vont suivre doivent tout à cet auteur qui a suivi dans ses recherches la méthode clinique exemplaire de son maître, Mondor.

### 1° Les symptômes prémonitoires.

Au cours d'un traitement hormonal, il faut attacher une très grande importance à l'apparition de symptômes dyspeptiques même banaux qui signent une atteinte de la paroi gastrique : brûlures épigastriques, nausées, gastralgies.

Parfois, ce sont des vomissements comme dans une observation de Lubin, où une hématémèse comme dans une observation de Siguier, qui constituent le premier signe d'atteinte gastrique ou duodénale. Dans ce cas, il faut immédiatement arrêter le traitement et surveiller l'état de la paroi abdominale.

En effet, alors pourront apparaître les signes physiques discrets de début :

La douleur épigastrique localisée ou diffuse.

La défense discrète de la paroi abdominale.

### 2° Les signes cardinaux : la douleur et la contracture.

**a) La douleur.** — C'est le signe le plus fréquent au cours

des perforations sous cortisone ou A.C.T.H. Sakka l'a retrouvée dans onze observations sur quinze. Elle peut se présenter sous des aspects variés, mais elle prend toute sa valeur lorsqu'elle persiste malgré l'arrêt du traitement.

**b) La contracture.** — Elle présente comme dans les perforations classiques des degrés d'intensité depuis la défense discrète jusqu'au ventre de bois.

Des degrés d'étendue depuis la contracture épigastrique jusqu'à la contracture généralisée. Et des degrés dans le temps : précoce ou secondaire.

La contracture est un signe moins fréquent que la douleur car on ne la retrouve que dans huit cas sur quinze de façon précoce.

Que devient alors la triade classique des perforations gastroduodénales (antécédents digestifs + douleur + contractures) ? Nous avons vu que les antécédents digestifs peuvent être présents ou absents. Le traitement par la cortisone ou l'A.C.T.H. implique comme les antécédents ulcéreux un risque de perforation. Aussi Sakka propose comme caractéristique des perforations gastroduodénales sous traitement hormonal la **triade** suivante (A.C.T.H. ou cortisone + douleur + contracture).

**c)** Les autres signes secondaires peuvent être retrouvés et doivent de toute façon être recherchés.

1° **Les signes physiques :**

— A l'inspection : l'immobilité respiratoire de l'abdomen, signe capital ;

— A la palpation : le signe de Blumberg, la douleur vive provoquée par le brusque retrait de la main qui appuyait sur la paroi abdominale.
L'hyperesthésie cutanée.
La disparition des réflexes cutanés abdominaux.

— A la percussion :
La percussion douloureuse ;
La sonorité hépatique qui prend une grande

valeur si elle est associée à un ventre plat, si elle est précoce et non liée à la tardive atonie du colon, signe banal de péritonite confirmée;

La matité précoce dans les flancs qui signe l'existence d'un épanchement abondant dès les premières heures.

— A l'auscultation :

Le frottement diaphragmatique, au-dessous du rebord costal décrit par Brunner.

— Les trois symptômes de Hustin :

— La propagation à l'ombilic des bruits thoraciques surtout des bruits du cœur;

— Les frottements péritonéaux perceptibles au niveau du rebord thoracique ou du creux épigastrique.

Ces deux signes sont dus à la présence de l'exudat. Ils seront donc moins nets dans le tableau des perforations sous traitement hormonal où l'exudat est réduit au minimum.

— Le tintement métallique, le bruit argentin survenant à l'expiration, dû au passage des bulles de gaz de l'estomac vers l'épanchement liquidien à travers l'orifice de perforation. Sakka estime que ce signe possède une grosse importance chez les malades soumis à la corticothérapie.

Le toucher rectal doit toujours être pratiqué. Mais alors qu'il est d'un intérêt primordial dans les perforations digestives basses, il peut ne donner aucun renseignement dans les perforations hautes.

2° **Les signes généraux.** — L'état de choc important dès les premières heures s'estompe ensuite. La fièvre, l'altération du pouls, ne sont pas, d'après Mondor des signes de perforation classique. Il écrit ainsi, qu'il est normal d'observer

un malade, qui présente des signes abdominaux les plus angoissants et un pouls et une température normaux.

Dans les perforations gastroduodénales après traitement à la cortisone ou à l'A.C.T.H., dont nous connaissons les effets anti-inflammatoires, nous ne devons pas nous attendre à trouver précocement ces signes qui ne viennent qu'au stade de péritonite confirmée. Perles pourtant, attache, une certaine valeur à un pouls rapide, petit et filant.

Par contre, nous devons insister sur un signe tout à fait particulier des perforations sous corticothérapie, qui est spécifiquement dû à cette thérapeutique et qui peut contribuer à égarer le diagnostic du clinicien. Ce signe, c'est l'**euphorie, la sensation de bien-être,** première complication de l'hormonothérapie par la cortisone et l'A.C.T.H. et qui accompagnent souvent les signes abdominaux les plus alarmants. Cette sensation de bien-être qui nous change de l'angoisse des malades atteints de drames abdominaux aigus, ne doit pas tranquilliser le médecin et, au contraire, l'engager d'autant plus à conduire de façon minutieuse l'examen abdominal.

Cette sensation de bien-être accompagne :

— Une perforation gastrique chez un malade de Kerdacla,

— Une perforation gastrique prouvée par un pneumopéritoine chez une malade non opérée de Habif, Hare et Glaser.

— Une perforation duodénale chez une malade de Grief qui présenta une symptomatologie assez classique, au début une contracture de la partie supérieure de l'abdomen et une gêne à ce niveau, puis une douleur à la palpation et de l'anorexie, enfin une douleur et une contracture généralisées.

De Gennes signale cette euphorie chez un malade qui succomba en une soirée à deux perforations duodénales et deux perforations jéjunales.

**d**) Au chapitre des examens complémentaires, alors que la N.F. montrera une leucocytose avec polynucléose assez banale et sans gros intérêt, par contre la **radio** affirmera le diagnos-

tic. En effet, une recherche patiente et correcte sur table basculante montrera le signe pathognomonique de perforation : le **pneumopéritoine** qui traduit la présence d'air libre sous la coupole diaphragmatique.

La radio peut aussi nous révéler un signe très important : un épanchement péritonéal surtout au niveau du petit bassin.

## FORMES CLINIQUES

Michel Sakka distingue 5 formes cliniques :

1° **Les formes retardées.** — Ainsi dans les observations de Smith et Lubin, les signes de début sont constitués par des nausées, des douleurs et des vomissements et la contracture, signe principal avec la douleur, ne survient que tardivement. Ce sont les formes à début progressif.

2° **Les formes hémorragiques ou en trois temps :**

— Dans un premier temps apparaissent de petits signes gastriques ;

— Dans un deuxième temps survient une hématémèse,

— Dans un troisième temps se produit la perforation.

3° **Les formes hémorragiques pures ou sans perforation** où seuls sont observés les deux premiers temps, soit que l'hémorragie ait été terminale soit que l'arrêt du traitement ait empêché l'évolution soit vers la perforation soit vers la mort dans le choc hémorragique.

4° **Les formes douloureuses pures.**

5° **Les formes compliquées dans les suites opératoires.** — Deux cas ont été observés : un cas semble assez fortuit. Il s'agit d'un malade de Lubin, qui, traité par la cortisone seule, présenta une symptomatologie classique. A l'intervention, on découvrit une perforation duodénale et une péritonite généralisée. Dans les suites opératoires ce malade présenta des abcès sous-phréniques avec épanchement pleural unilatéral.

Plus intéressante est la complication signalée par Fischer et Winkler qui ont observé un accident de sevrage de la corti-

sone sous la forme d'une insuffisance surrénale. Ces auteurs insistent sur cet accident actuellement bien connu et sur lequel nous reviendrons, et conseillent d'intensifier le traitement par la cortisone pendant l'intervention et la période post-opératoire.

Il nous faut parler aussi des formes muettes. Ainsi de Gennes cite une observation où, en dehors d'une altération du pouls et du faciès et un violent malaise général, il n'y eut pas de signe.

Enfin Siguier insiste sur l'absence ou la discrétion des signes de réaction péritonéale.

Au terme de son étude clinique, Sakka conclut : le tableau clinique de perforation n'est pas évident, il est cependant moins trompeur qu'on a bien voulu le dire. Il nous paraît pourtant intéressant de reprendre les notions sur lesquelles ont insisté les auteurs américains et français :

1° Il faut bien savoir que la mise en train d'un traitement par la cortisone ou l'A.C.T.H., implique aussi bien que des antécédents de type ulcéreux, la possibilité de perforation.

2° Les signes d'inflammation péritonéale (l'état général, la fièvre, le pouls) sont discrets. Et assez souvent même, une sensation de bien-être remplacera le choc classique des perforations gastro-duodénales.

3° La douleur et la contracture sont assez souvent retardées ou progressives. Parfois les hémorragies seront au premier plan.

4° Dans certaines formes, la maladie prend une allure essentiellement torpide.

5° Il faut savoir dès les premiers signes dyspeptiques arrêter le traitement et surveiller de près les signes physiques.

Ainsi, nous n'attribuerons pas à l'allure trompeuse de ces perforations une insuffisance d'examen que Sakka semble avoir parfois observée à la lecture de certaines observations étrangères.

## PRONOSTIC

Livrées à elles-mêmes, les perforations sous cortisone et A.C.T.H. évoluent vers des péritonites d'aspect torpide et sournois, de diagnostic difficile et par là même de pronostic sombre. Toute la difficulté consiste à chercher les signes de début, les signes d'alarme, les signes formels, que nous avons précédemment résumés et poser l'indication opératoire.

Ainsi, lorsque certains auteurs (Siguier) insistent sur leur mauvais pronostic, celà tient souvent aux catastrophes qui survenaient lorsqu'on ignorait les dangers au point de vue digestif des traitements hormonaux (observations de Beck, Silgan, Brigg, Halsted).

Voici une petite statistique sur 14 observations complètes : 9 guérisons, 5 décès.

Sur les 5 décès, 4 malades n'ont pas été opérés.

Sur les 9 guérisons, 8 malades ont été opérés, un ne l'a pas été.

Actuellement, l'attention des médecins est attirée par cette question. Et dans ce cas, l'indication opératoire est posée à temps et le pronostic n'est pas plus sombre que lors d'une perforation banale.

## PROPHYLAXIE — CONDUITE A TENIR

Si on veut éviter des troubles graves à type de perforation, il faut prendre une série de précautions importantes :

1° Chez les ulcéreux en évolution ou apparemment guéris en pratique, il ne faut pas instituer de traitement à la cortisone ou à l'A.C.T.H. Le risque de perforation est trop grand.

2° Il serait bon, chez les autres malades, de pratiquer un examen radiographique gastroduodénal pour déceler une lésion latente qui pourrait se perforer au cours du traitement.

3° Chez les malades indemnes de tout antécédent digestif, le risque existe aussi.

Les auteurs américains (Gray, Spiro, Riffenstein) conseillent à titre prophylactique, pour neutraliser l'hypersécrétion acide, l'administration de poudres alcalines inertes. De toutes façons il faudra surveiller de manière très précise ces malades :

**a**) Il s'agira d'attacher une grande importance :

— A l'apparition de signes fonctionnels graves tels que vomissements ou hématémèses. Les hématémèses doivent faire craindre des accidents hémorragiques de perforation.

— A l'apparition de signes fonctionnels légers, à type de brûlures épigastriques, nausées, gastralgies.

Dans ces deux cas, soupçonner une complication et immédiatement arrêter le traitement.

**b**) Ainsi que l'indique Sakka, deux fois par jour surveiller l'état de la paroi abdominale, guetter la venue :

D'une douleur localisée épigastrique,

— D'une défense discrète de la paroi abdominale.

Si l'on a un doute, arrêter immédiatement le traitement et surveiller l'évolution des signes fonctionnels et physiques. S'ils s'aggravent, il faudra pratiquer un examen radioscopique et radiographique qui nous fournira le signe pathognomonique de la perforation : le pneumopéritoine.

## TRAITEMENT

Le diagnostic était établi : il faut intervenir. En effet, les perforations sous cortisone ou A.C.T.H. ne s'accompagnent d'aucune réaction de voisinage favorable : pas de cicatrisation, pas de réaction inflammatoire de couverture. Aussi, il serait vain de se fier à l'exemple de Habif, Hare et Glaser, qui, chez un malade traité par la cortisone et dont la perforation était prouvée par la présence d'un pneumopéritoine, se contentèrent d'un traitement par la pénicilline et d'un régime approprié (?) et le malade guérit !

La voie d'abord pratiquée fut la cœliotomie médiane pour explorer aisément le tube intestinal et la cure chirurgicale fut toujours la suture, jamais la gastrectomie.

Il nous faut, une dernière fois, insister sur les accidents de sevrage postcortisonique (Pasteur-Vallery-Radot). Il ne faut pas priver brutalement un malade traité par la cortisone ou l'A.C.T.H. de ces hormones, surtout, lorsqu'au choc de sevrage, s'ajoutera le choc opératoire. Aussi, si l'intervention est pratiquée, il ne faut pas négliger alors chez l'adulte d'ajouter aux soins habituels des opérés, l'administration de cortisone, qu'on réduira ensuite progressivement.

Au cours de cette étude, nous avons vu certains aspects tout à fait particuliers de ces perforations, qui sont dus à des effets généraux bien connus de la cortisone ou de l'A.C.T.H.

### 1° Effet anti-inflammatoire.

Nous avons remarqué :

d'une part, au point de vue anatomique, l'aspect de perforation souple, sans exudat et sans réaction de voisinage ;

— D'autre part, au point de vue clinique, la rapidité de la constitution de l'ulcère et sa perforation consécutive au septième ou dixième jour du traitement hormonal et l'absence de signes cliniques d'inflammation.

Ces faits ne surprendront pas, alors qu'on sait, que la cortisone et l'A.C.T.H. empêchent la formation d'un tissu de cicatrisation et bloquent ainsi toutes les réactions anti-inflammatoires du tissu collagène.

### 2° **Effet métabolique.**

Ne nous intéresse ici que l'effet sur le potassium. L'hormonothérapie entraîne une déperdition en potassium avec fuite de cet électrolyte dans les urines, que nous mesurerons par la surveillance de la kaliémie, qui descendra au-dessous de son taux normal de 200 mmg. Cette chute du potassium entraîne classiquement une asthénie profonde, des douleurs musculaires, des troubles électrocardiographiques. Peut-être expliquerait-elle l'absence de réaction de la paroi musculaire abdominale (contracture fugace) de certains malades perforés au cours des traitements par la cortisone ou l'A.C.T.H. On supplée aux troubles causés par la fuite du potassium par l'administration de 2 ou 3 g par jour de chlorure ou de citrate de potassium.

## OBSERVATION DE PERFORATION DUODENALE CHEZ UN ENFANT DE 10 ANS

L'enfant X... (Guy), âgé de 10 ans, entre à l'hôpital des enfants, le 8 octobre 1954, dans le service de M. le Professeur FONTAN. Il est adressé par le Centre Hospitalier de Rochefort pour les troubles suivants :

Signes de lésion cardiaque (souffle de la pointe) s'accompagnant d'hépatomégalie importante.

L'enfant présente une température irrégulière et a reçu un traitement diurétique et tonicardiaque (3 comprimés de chloramonic par jour et 20 gouttes de cédilanide).

*Le début* de la maladie semble remonter à un mois. Le malade s'est plaint alors de douleurs articulaires à l'épaule, exacerbées par les mouvements et ne s'accompagnant d'aucun phénomène fluxionnaire.

De plus il était essoufflé et avant présenté des douleurs abdominals imprécises.

*Dans ses antécédents personnels*, on ne note rien, en particulier pas de troubles digestifs. On sait seulement que le père a une lésion cardiaque et B.W. positif, examen qu'on a pratiqué à Rochefort chez l'enfant et qui s'est révélé négatif.

*L'examen montre :*

— Un enfant maigre et dyspnéique, qui présente de plus une cyanose des lèvres et des ongles.

— Au point de vue cardio-vasculaire : un abaissement et une déviation vers la gauche du choc apexien, un frémissement cataire, un souffle intense à la pointe, occupant le petit silence et se propageant vers l'aisselle.

Un deuxième bruit claqué.

Un pouls à 95 bien frappé. Une T.A. à 12-7.

— L'abdomen est ballonné, rénitent, indolore. Légère circulation collatérale. On décèle une légère lame d'ascite, une hépato-

mégalie importante remontant haut et débordant de trois travers de doigt les fausses côtes.

— Il existe un reflux hépatojugulaire.

— La rate est percutable, non palpable.

— Au point de vue rénal : les urines sont foncées et rares. On y décèle 0,10 g d'albumine, quelques hématies dans le culot de centrifugation.

— Le fond d'œil montre une cyanose rétinienne.

— La vitesse de sédimentation est de 10,5 mm. Le taux du fibrinogène à 4,2 g. L'urée sanguine à 0,28 g.

En résumé, le malade présente une insuffisance cardiaque globale à prédominance droite, une maladie mitrale, peut-être une petite fuite aortique, malgré des examens de laboratoire sensiblement normaux, d'origine rhumatismale vraisemblable; on décide d'instituer le traitement suivant :

— Digitaline : 5 gouttes par jour,

— Mercaptomérine : une demi-ampoule tous les cinq jours.

Bientôt la diurèse augmente et la circulation pulmonaire s'améliore.

Les signes d'auscultation et la T.A. restent inchangés.

*Mais le* 15 *octobre*, l'abdomen semble augmenter de volume, la circulation colatérale s'exagère, l'hépatomégalie s'accentue. On prescrit alors la cortisone en association avec la terramycine : 150 mmg par jour de cortisone, 0,70 g de terramycine.

*Le* 18 *octobre*, trois jours après le début du traitement, le malade présente des signes d'intolérance à la cortisone :

— La diurèse diminue et tombe à 500 cc.

— Pas d'œdème des jambes, mais une petite bouffissure de la face.

— Efin des vomissements.

Les autres signes restent inchangés (légère augmentation du foie).

On prescrit une ampoule de mercaptomérine.

*Le* 20 *octobre*, la diurèse reste encore faible à 500 cc.

*C'est le* 25 *octobre* que se produit le drame abdominal.

Ce jour-là le traitement à la cortisone est arrêté.

— A 10 h. 30, l'enfant vomit son petit déjeuner.

— A 11 h., il présente une douleur abdominale violente aiguë

épigastrique, à type de brûlure. L'examen gêné par le gros foie, montre un abdomen souple. On laisse le malade en observation sous compresses chaudes.

— A 13 h. 30 : la douleur persiste toujours, intense, faisant geindre l'enfant.

Nouveau vomissement.

L'examen montre une défense douloureuse diffuse.

On place le malade sous glace.

— A 14 h. 30 : aucune amélioration des signes. La température est à 36,8.

La N.G. d'urgence donne : 18.000 G.B. dont 81 % de polynucléaires. 4.920.000 G.R.

Au toucher rectal: le Douglas est douloureux.

— A 16 heures : le Docteur CHABOT est appelé en consultation chirurgicale. Il note :

— Un enfant en mauvais état général.

— Un pouls rapide à 110, 120: température : 36,8.

*Comme S. F. :*

Des douleurs vives diffuses à localisation maxima dans la fosse iliaque droite. Une respiration superficielle.

*Comme S. P. :*

— A la palpation : une hyperesthésie cutanée marquée surtout périombilicale et dans la fosse iliaque une contracture généralisée maxima à droite.

— A l'auscultation : un silence abdominal complet. Pas de disparition de la matité hépatique.

— Au T.R. : un Douglas très douloureux.

— A la radioscopie : un pneumopéritoine très net confirmé par la radiographie.

— *Il note en conclusion* : chez un insuffisant cardiaque avec gros foie, au cours d'un traitement par la cortisone, apparition d'un syndrome brutal, type perforation intestinale confirmée par la radio.

A 17 h. 30 : l'intervention est pratiquée.

*Compte rendu opératoire :*

Incision médiane sous-ombilicale qui sera agrandie à la demande.

Liquide brunâtre à l'ouverture du péritoine, que l'on aspire (environ 200. cc). L'iléon apparaît de volume normal. Sa terminaison est rouge, congestive avec un piqueté très net. L'appendice est sain. Le grêle est exploré en sa totalité et on ne trouve pas de perforation.

Le colon transverse est normal, mais on est frappé par un aspect gélatiniforme du méso-colon transverse.

L'incision agrandie vers le haut permet l'exploration de l'étage sus-mésocolique.

Après avoir rompu quelques adhérences entre le foie et le mésocolon transverse, on aperçoit sur la face antérieure du premier duodénum, une perforation lenticulaire de 1/5 cm de diamètre par où s'écoule du liquide bilieux.

Cette perforation est souple à bords un peu œdémateux.

Suture en trois bourses, nettoyage minutieux de la cavité péritonéale au sérum. Drain sous-hépatique, fermeture de l'incision au crinercé et au crin.

Durée : une heure.

Cette opération a été très bien supportée par le malade.

Réanimation. Perfusion per-opératoire de 250 cc de sérum glucosé. Perfusion I.V. de sérum glucosé de 500 cc avec Coramine : 1 ampoule, Phénergan : 1 ampoule, Laroscorbine, Pénicilline : 1.000.000, Steptomycine. Aspiration continue, oxygénation. Le lendemain : nuit très calme. L'enfant ne souffre plus.

Diurèse : 500 cc.

L'aspiration a ramené un peu de liquide bilieux et quelques débris alimentaires.

Le liquide péritonéal à l'examen cyto-bactériologique montre de nombreux polynucléaires altérés.

La recherche de germes et l'ensemencement sont négatifs.

*Le 28 octobre* : les examens de laboratoire donnent les résultats suivants :

Urée : 0,60 gr.
Prothrombine : 50 %.
Protides : totaux : 78. A
albumine : 39. — = 1
globuline : 39. G
Thymol test : 9.

Urines :

Albumine : 0,006 g.

Glucose : 0.

Acétone : traces.

Urobiline : +.

Sels biliaires : ++.

Pigments biliaires : traces.

*Le 5 novembre :* l'examen d'urine sera entièrement normal.

Somme toute l'enfant a eu des suites opératoires normales.

Douze jours après l'intervention, l'enfant est transéaté en Médecine. Il restera encore un mois dans le service du Professeur Fontan.

*Le 12 novembre :* il présente des lésions de perlèche de la commissure droite et une pyodermite excoriée du membre supérieur.

*Le 13 novembre :* il présente un accès thermique autour de 38 et une tachycardie à 120 qui entraîne un traitement à la Pénicilline (1.000.000) et à la digitaline (5 gouttes par jour).

On ajoute bientôt l'aspirine (2 gr par jour).

Etant donné le teint mât et les cicatrices pigmentées qu'il présente, on fait un bilan humoral complet pour déceler une maladie d'Addison, qui s'avère négatif.

Les signes cardiaques restent toujours identiques.

*Le 10 décembre :* on arrête tout traitement.

*Le 21 décembre :* le petit X... (Guy), sort de l'hôpital.

Son rhumatisme est alors stabilisé. La vitesse de sédimentation est normale. Par contre l'enfant conserve toujours un gros souffle mitral et un souffle d'insuffisance aortique intermittent ainsi qu'une petite hépatomégalie témoignant d'une discrète hyposystolie persistante. Au point de vue digestif il ne ressent aucun trouble.

Depuis la sortie de l'Hôpital des Enfants de Bordeaux :

L'accalmie aura été courte, puisque l'enfant séjournera du 21 janvier au 31 octobre 1955 dans le service du Docteur Vialard, du Centre hospitalier de Rochefort, qui a bien voulu nous donner les renseignements suivants :

— L'enfant présente au cours de son séjour un encombrement circulatoire diffus auquel le Docteur Vialard semble attribuer une double étiologie :

— Asystolie totale avec œdème pulmonaire:

— Œdème des membres inférieurs et ascite récidivante en rapport avec un barrage hépatique (cirrhose cardiaque ?)

Quoi qu'il en soit, l'enfant est traité sans succès par le régime sans sel, les diurétiques mercuriels périodiques et les ponctions d'ascite. Son état s'aggrave de façon progressive avec cachexie croissante, anorexie, augmentation des œdèmes.

L'enfant meurt au cours d'un pèlerinage à Lourdes.

L'intervention chirurgicale pour perforation duodénale semble n'avoir eu aucune suite. L'enfant avait un minimum de troubles digestifs. Il vomissait quelquefois. Mais le transit intestinal était normal.

*Résumé de l'Observation*

1° *Sexe :* masculin.

2. *Age :* 10 ans.

3° *Affection traitée :* lésion mitrale et aortique d'origine rhumatismale avec hyposystolie et hépatomégalie douloureuse.

4° *Antécédents digestifs :* aucun.

6° *Doses :* 150 mmg de cortisone par jour pendant dix jours.

5° *Date de la perforation* : 10 jours après le début du traitement.

7° *Anatomie pathologique :* perforation lenticulaire de 0,5 cm de D 1.

8° *Clinique : a*) Signes prémonitoires :

Vomissement trois jours après le début du traitement.

*b*) dix jours après le début du traitement.

— Vomissements. Douleur abdominale aiguë persistante.
2 heures après : défense abdominale douloureuse diffuse.

— 5 heures après :

Signes principaux

Douleur vive diffuse à maximum dans la fosse iliaque droite.

Contracture généralisée à maximum droit.

Signes secondaires :

T.R. douloureux.

Respiration superficielle.
Hypéresthésie cutanée périombilicale.

*Radioscopie :* Pneumopéritoine visible sur les clichés graphiques.

9° *Date de l'intervention :* 6 heures après le début de la douleur abdominale.

10° *Suites opératoires* : simples quant à l'intervention. Le malade est emporté un an après l'intervention par son affection initiale.

## COMMENTAIRES

L'intérêt exceptionnel de cette observation tient essentiellement dans l'âge du malade (10 ans). En effet, nous n'avons pas réussi à trouver dans la littérature de cas semblable chez l'enfant de perforation gastrique ou duodénale évoluant de façon typique comme chez l'adulte. Nous relevons seulement :

— L'autopsie d'un nourrissan de 9 mois par Cathala, Auzepy, Graveleau, qui montre un éclatement de la grosse tubérosité gastrique. Le nourrisson avait été soigné pour toxicose par la cortisone.

— Julien Marie signale que dans 200 observations de toxicose traitées par la cortisone il n'a jamais relevé pareil accident. Par contre, il signale le cas d'un enfant de 3 ans en coma éthylique qui reçut 25 mmg de cortisone et décéda quelques heures plus tard. L'autopsie fit découvrir une perforation de la grosse tubérosité.

Beaucoup plus intéressante que ces deux autopsies chez des nourrissons semble être l'observation de Busby, Shipp, Harris, d'un enfant de 12 ans. Admis à l'hôpital pour rhumatisme articulaire aigu avec signes cardiaques après échec de l'aspirine. Il reçoit un premier traitement à base de cortisone (100 à 150 mmg par jour pendant 11 jours) et d'A.C.T.H. (100 mmg par jour pendant 45 jours). Le malade est très amélioré par ce traitement. Il revient un mois après pour une angine aiguë fébrile qui réagit bien à la pénicilline. Mais, quatre jours après, le petit malade fait une hématémèse. On fait une radio qui montre un ulcère de la partie pylorique de la petite courbure. Vingt et un jours après cet ulcère avait disparu.

Ce malade a donc présenté après deux cures assez longues

d'A.C.T.H. et de cortisone une forme hémorragique peu sévère d'ulcère pylorique.

Nous devons remarquer que les accidents digestifs par la cortisone ou l'A.C.T.H. sont très peu connus chez l'enfant. Rovinsky, Vincenti, D'Œbsnitz, Giovanni, Desestres, passant en revue les inconvénients de l'hormonothérapie n'en disent pas un mot.

Donnart, d'autre part, dans un article de 1955 ne parle pas de complications digestives. Il cite seulement comme incidents de la cortithérapie :

1° Les œdèmes, la bouffissure du visage, qu'on évite par le régime hyposodé.

2° Les infections secondaires : d'où l'habitude d'associer toujours les antibiotiques.

3° Les troubles de la coagubilité sanguine.

4° L'atrophie de la surrénale à la suite des traitements prolongés par la cortisone ou l'hydrocortisone. Turiaf propose de prescrire 100 mmg de méthylandresténédiol par semaine pour l'éviter.

Ainsi les complications ulcéreuses par traitement à la cortisone existent chez l'enfant. Comme, d'autre part, le facteur de prédisposition doit être moins incriminé chez l'enfant que chez l'adulte (les ulcérations latentes étant somme toute assez rares), l'apparition d'ulcères chez le malade cité et la perforation de l'ulcère chez l'enfant X.G. donnent un argument clinique de plus à la thèse de la création de lésions ulcéreuses par la cortisone ou l'A.C.T.H.

**Au point de vue clinique,** le tableau est à peu près identique à celui qui a été décrit chez l'adulte.

Doses de cortisone faibles (1.500 mmg en tout), date de la perforation très rapprochée (dixième jour).

Les signes prémonitoires ont été les vomissements alors que l'intolérance à la cortisone se manifestait déjà par une petite bouffisure de la face.

Le premier signe a été la douleur aiguë, cette douleur a persisté au fur et à mesure que se constituaient la défense et la contracture dont le maximum était à droite.

La lésion anatomique ne présente rien de particulier par rapport à l'adulte.

Les suites ont été simples. En effet, il n'y avait aucune raison que cet enfant fasse des accidents de sevrage :

1° La cure avait été très faible;

2° Les enfants font moins facilement que l'adulte ce genre d'accident (De Gennes).

Ainsi, chez l'enfant comme chez l'adulte, même à des doses faibles et en quelques jours seulement, la cortisone peut pratiquement créer et perforer un ulcère. Cette perforation a revêtu chez notre malade le même tableau que chez l'adulte.

Cette observation exceptionnelle engage donc chez l'enfant comme chez l'adulte au cours d'un traitement hormonal :

1° A surveiller le passé digestif. En effet, les ulcères pour être rares chez l'enfant existent (350 cas d'ulcères primitifs retrouvés par Tenel).

2° Chez un enfant indemne de passé digestif le danger de perforation existe.

Il faut surveiller l'apparition des premiers signes :

— Vomissement chez notre malade;

— Hématémèse chez le malade de Busby.

A la première alerte, il faut arrêter le traitement et surveiller attentivement les signes fonctionnels ou physiques tels que nous les avons décrits chez l'adulte.

## CONCLUSIONS

1. Il est établi actuellement, que la cortisone et l'A.C.T.H. à des doses parfois très faibles et en quelques jours seulement, peuvent être la cause de perforations d'ulcères gastroduodénaux anciens ou récents (c'est-à-dire constitués pendant le traitement). La sensation de bien-être due à l'action du produit et l'absence de signes d'inflammation péritonéale peuvent parfois égarer le diagnostic. Mais la douleur et la contracture abdominales en tant que signes formels, les vomissements et surtout les hématémèses en tant que signes d'alarme sont très souvent observés. Ils doivent faire suspendre le traitement et rechercher à la radio le pneumopéritoine.

2. Un enfant de 10 ans traité pour maladie de Bouillaud, a présenté à l'Hôpital des Enfants de Bordeaux, une perforation duodénale après une cure de 1.500 mmg de cortisone d'une durée de dix jours. Le premier accident digestif avait été constitué par des vomissements. La perforation a été signée par une douleur abdominale aiguë persistante, la contracture et le pneumopéritoine. L'enfant a été opéré d'urgence, six heures et demie après la perforation et a guéri opératoirement. Il a succombé onze mois plus tard d'asystolie et cirrhose.

3. Ce genre d'accident est exceptionnel chez l'enfant. Mais il existe. Il doit donc engager les médecins, qui entreprennent un traitement par la cortisone ou l'A.C.T.H. chez l'enfant, à surveiller attentivement tous les signes pouvant évoquer une complication digestive, en sachant que **même à dose faible, et en quelques jours seulement, la cortisone peut pratiquement créer et perforer un ulcère.**

## SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes Condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes Confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

VU :

*Le Doyen :*
R. SIGALAS.

*Le Président de Thèse*
POUYANNE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Bordeaux, le 7 Décembre 1955.
*Pour le Recteur :*
R. SIGALAS.

## BIBLIOGRAPHIE


ALBAHARY (Cl.). — Maladies médicamenteuses d'ordre thérapeutique et accidentel. *Presse Méd.*, n° 7, 163.

BALLABIO et SALA. — A.C.T.H. e cortisone arme pericolose. *Clinica Nuova* (Roma), 14, 24-25, 14-21 juin 1952, 755-756.

BACHMAN, K.-P. ROGERS (C.-E.). — Perforated gastric ulcer and gastrocolic fistula associated with prolonged cortisone therapy. *United States Armed Forces Medical Journal*, janv. 1955.

BECK, BROWNE, JOHNSON, KENNEDY and Mack KENZICK. — Occurence of peritonitic during A.C.T.H. administration. *Canada M. A.J.*, 1950, *62*, 423-426.

BENVENISTE (Serge). — Etude des inconvénients et accidents en cours du traitement par l'hormone corticotrope hypophysaire. Thèse Méd. Paris, 1952, réf. 90.973, n° 302, 44 pages.

BERNHEIM (R.-François), BIANCO (E.), BERTRAND (J.) et TERREL (M.). — Les ulcères gastroduodénaux chez l'enfant. *Pédiatrie Lyon.*, t. IX, n° 8, 1954, pp. 839-849.

BONI (A.) et JUNG (A.). — Les échecs de la cortisone. *Médecine et Hygiène* (Genève), juin 1952, *220*, 263.

BONNET (L.) et PERALDY (A.-D.). — Une perforation d'ulcus gastrique au cours du traitement par la cortisone. *Bull. et Mém. Soc. Chir. Paris*, déc. 1953.

BUSBY, SHIFF, HARRIS, RUSSEL and HOLOUBECK. — Développement d'un ulcère gastrique hémorragique, chez un enfant atteint de fièvre rhumatismale aiguë traitée par l'A.C.T.H. *New Orleans Med. and Surgical Journ., Louisiane*, août 1952, *14*, 583-585.

CAMPBELL (Ch.). — Carcinome fonctionnel de la corticosurrénale compliqué d'ulcère gastrique perforé. Examen post-mortem. *The Med. Journ. of Australia* (Sydney), sept. 1953, ann. 40, *13*.

CATHALA (S.), AUZEPY (P.) et GRAVELEAU (D.). — A propos du traitement de choc au cours des syndromes toxiques, perforations digestives après un traitement par la cortisone. *Arch. Fr. de Pédiatrie*, 1953, t. I, n° 2, 204-208.

COSTE, PIQUET, GALMICHE et GAYLA. — Cortisone, A.C.T.H. et infection. *Ann. de Méd.*, 1951-1952, n° 8.

DÉLAY (J.), BERTAGNA (L.), LAURAS (A.). — A.C.T.H., cortisone et psychisme. *Presse Méd.*, 1954, *62*, 1037-1039.

DAVIS (T.-A.) et ZELLER (M.). — Ulcères peptiques multiples avec hémorragie massive au cours d'un traitement per os de cortisone. *J.A.M.A.*, sept. 1952, vol. 150, n° 1.

DOMART (A.). — Traitement des polyarthrites aiguës. Acquisitions médicales récentes, 1955, 1 vol. (Edit. Médicales Flammarion), 171-182.

DUCORMMUN et MACH. — L'action de l'A.C.T.H. sur les adhérences dues au talc dans la cavité abdominale du rat. *Sem. des Hôp.*, 1950, *65*, 3170.

EDWARDS (J.-A.) et WOLLGAST (G.-E.). — Danger de complication du « peptic ulcer » traité par A.C.T.H. et cortisone. *Rooky Mountain Med. Denver*, vol. 50, n° 9, sept. 1953.

FAULONG (L.). — Hématémèse au cours d'un traitement cortisonique chez un malade porteur d'un ulcère gastrique. *Rev. du Rhum. et des Mal. Ostéo-Articulaires*. Paris, mars 1953, an. 20, n° 3.

FISCHU (F.) et WINKLER (K.). — Ulcus duodénal perforé au cours d'un traitement prolongé par la cortisone. *Nordish. Med. Stockholm*, août 1953, vol. 50, n° 33, 1142-1143.

FONTAN, POUYANNE, VERGER, PERY et CHABOT. — Péritonite par perforation au cours d'un traitement à la cortisone. *Journ. de Méd. de Bordeaux*, n° 10, oct. 1955, 981-982.

GENNES (L. DE). — Accidents de la cortisone et de l'A.C.T.H. *Presse Méd.*, 1955, *63*, 359-360.

— Comment traiter par la cortisone et l'A.C.T.H. (Ed. Flammarion), Paris, 1 vol.

GRAY, BENSON, REIFENSTEIN et SPIRO. — Chronic stress and peptic ulcer. *J.A.M.A.*, déc. 1951, *147*, 1529.

GRAY, REIFENSTEIN, SPIRO et BENSON. — The effects of A.C.T.H. on the stomach of normal persons and patients with peptic ulcer. *Ann. Gastro-Enterological. Atlantic City, N.-Y.*, June 1951.

GRAY (G.-J.), SPIRO, REIFENSTEIN. — A.C.T.H. and gastro-intestinal enzymes. Procedings of the first clinical A.C.T.H. Conférence Philadelphia. *The Biskinston Company*, 1950, 177.

HABIF (D.-V.), HARE (C.-C.) et GLASER. — Perforated duodenal ulcer associated with A.C.T.H. therapy. *J.A.M.A.*, nov. 1950, 144, *12*, 996

HAROLD (B.). — A.C.T.H., cortisone and abdominal catastrophes. *British Med. J.*, 1951, *719*, 390-391.

B.I. HIRSCHOWITZ H.D. M.C.R.P. — Role of gastric secretions in Activation of peptic ulcer by corticotropin (A.C.T.H.). *J.A. M.A.*, May 7 1955, *158*, pp. 27-32.

KIRSNER and PALMER (K.), Chicago. — Effects of corticotropin A.C. T.H. in chronic ulceration colitis. Observations in forty patients. *J.A.M.A.*, oct. 1952, *147*, n° 6, 541-549.

LAMBLIN, HARDOUIN, BONFILS, LAUMONIER. — Ulcère gastrique expérimental. *Arch. Mal. App. Dig.*, avril 1953, *42*, n° 4, 417-451.

LEVRAT, BRETTE, RICHARD. — Les ulceres gastroduodénaux d'étiologie ou pathogénie connue chez l'homme. *Arch. Mal. App. Dig.*, *42*, 1953, 533-552.

LINQUETTE, GOUDEMAUD et WAROT. — Action de la cortisone sur les exsudats des séreuses, notamment d'origine tuberculeuse. *Presse Méd.*, févr. 1954, *62*, 168.

MONDOR. — Diagnostics urgents. Abdomen. (Masson et Cie, édit.), 1940, 4e éd., 1119.

NAUD, CHAVOIX, MAPAS et FOUASSIER (d'Angoulême). — L'ulcère duodénal chez l'enfant. Société de Pédiatrie de Bordeaux, séance du 27 mars 1954. *J. Méd. Bordeaux*, août 1954, 803-804.

D'OELLSNITZ, GIOANNI, DESESTRES. — Incidents et accidents du traitement hormonal de la maladie de Bouillaud. Soc. de Péd. de la région provençale. Réunion plénière du 6 décembre 1953, *in Arch. Franç. de Péd.*, *11*, n° 5, 1954, p. 554.

PERLES (L.). — Un cas de perforation duodénale sous cortisone. *Rev. du Rhum. et des Mal. Ostéoarticulaires*, mars 53, n° 23.

PHILLIPS (C.-W.). — The effect of cortisone and A.C.T.H. upon Man-Willamson ulcus. *J. of the National Med. Assoc., New-York, 44*, Jul. 1952.

RAGAN, HOWES, PLOTZ, MEYER and BLUNT. — Effects of cortisone on the production of granulation tissues in the rabbit. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1949, *72*, 718.

ROVINSKI, VINCENT (P.). — Incidents et accidents de la thérapeutique par la cortisone et l'A.C.T.H., *in Arch. Franç. de Péd.*, 1954, *11*, n° 10, 1130.

SAKKA (Michel). — Les perforations digestives et les péritonites sous traitement hormonal à la cortisone et à la corticostimuline hypophysaire dite A.C.T.H. Thèse Méd. Paris, 1954, n° 709.

— Les perforations digestives et les péritonites sous cortisone et A.C.T.H. Aspect clinique. *Presse Méd.*, *63* (27), 16 avril 1955, 552-554.

SANDWEISS, SANTZ, STEIN, SHEINDBERG et PARKS. — Historic studies in peptic ulcer. A.C.T.H. and cortisone. *J.A.M.A.*, déc. 1950, *244*, 1436-1442.

SHIELDS (W.-E.), ADAMSON (J.-N.-E.), MC GREGOR (J.-B.). — Peptic ulcer following administration of Butazolidin. *J.A.M.A.*, *152*, 2-5-53, pp. 28-30.

SIGUIER, ZARA, PERLES, CHIMENES, LAGURE. — Les accidents digestifs graves dus à la phénylbutazone. *Sem. Hôp. Paris*, *71*, pp. 3659 à 3665.

SIGUIER. — Péritonite asthénique mortelle au cours d'un traitement par la cortisone prolongé. *Soc. Méd. des Hôp.*, Paris, janv. 1952, n°s 1-2, p. 186.

SMITH. (G.-A.), Chicago. — Activation of peptic ulcer during A.C.T.H. Report of three cases. *J.A.M.A.*, févr. 1951, *145*, n° 7, 474-477

SPIRO, REIFENSTEIN, GRAY. — The effects of A.C.T.H. upon uropepsin secretion. *J. Lab. et Clin. Med.*, 899, 1950.

TURIAF. — La testostérone et la corticothérapie. *Presse Méd.*, 1953, *61*, pp. 825-826.

WOLFF. — Accidents digestifs graves de la thérapeutique hormonale par l'A.C.T.H. et la cortisone. Thèse Paris,, 1952, n° 1074, 78 pages.

WOLLAEGER (E.-E.). — Untoward effects of cortisone and corticotropin on the gastrointestinal tractus. *Minnesota Medecine* (Saint-Paul), 37; 9 sept. 1954, 626-628.

ZUBIRAN, KARK et PRAGSTEDT (Chicago). — Action expérimentale de l'A.C.T.H. sur la sécrétion gastrique de l'animal. *Gastroenterology*, *21*, n° 2, juin 1952, 276-279.